



TITLE:

ジアルドースのベンゾイン型環化 反応によるシクリトール類の合成(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

姜, 法雄

CITATION:

姜, 法雄. ジアルドースのベンゾイン型環化反応によるシクリトール類
の合成. 京都大学, 2016, 博士(薬科学)

ISSUE DATE:

2016-09-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k19971>

RIGHT:

許諾条件により本文は2017-09-22に公開; 許諾条件により要旨は2016-
12-23に公開

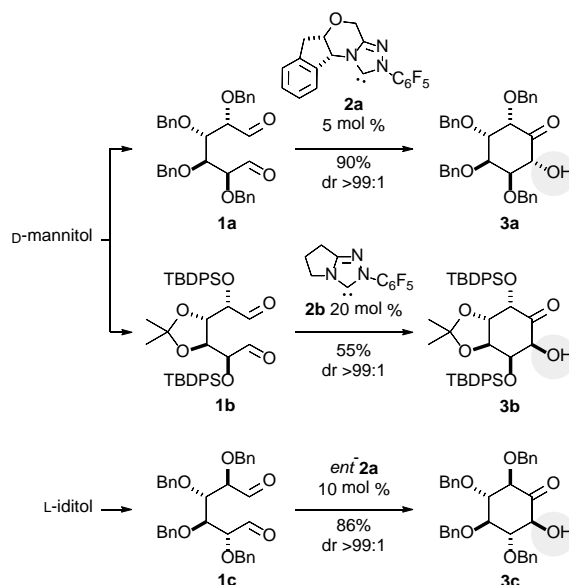
京都大学	博士 (薬科学)	氏名	姜 法雄
論文題目	ジアルドースのベンゾイン型環化反応によるシクリトール類の合成		

(論文内容の要旨)

【序論】自然界にごくわずかに見出される単糖およびその誘導体は希少糖と呼ばれ、近年その興味深い生物活性が次々と見いだされ合成研究が盛んに行われている。例えば環状糖アルコールであるシクリトール類は抗糖尿病、抗アルツハイマー症、および抗腫瘍活性など、有用な生物活性を持つため魅力的な研究対象である。しかしながら、入手が困難であるため詳細な研究や実用化に大きな制限がある。本研究ではこれらシクリトール類の新たな化学合成法の開発を行った。すなわち入手容易な鎖状糖アルコールから誘導できるジアルドースに対し、含窒素複素環カルベン（以下NHC）触媒によるベンゾイン型環化反応を行うことによって、ヒドロキシケトン体の選択的合成に成功した。続く官能基変換によって様々なシクリトール類および類縁体が得られた。

第1章 C_2 対称ジアルドースのジアステレオ選択的ベンゾイン型環化反応とその応用

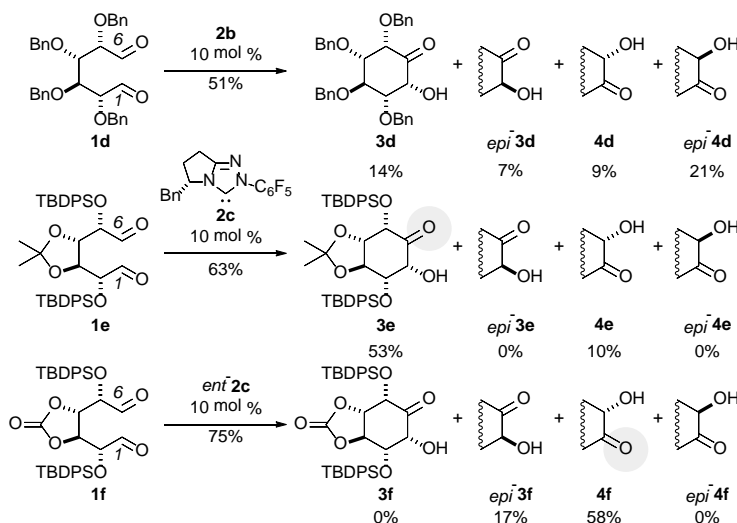
C_2 対称なジアルドースを基質として用い、ジアステレオ選択的環化反応の検討を行った。D-マンニトールより誘導した**1a**を、トルエン中ペンタフルオロフェニル基を持つキラルNHC**2a**を触媒として反応させるとヒドロキシケトン**3a**が単一のジアステレオマーとして90%収率で得られた。一方、2,5位をTBDPS保護、3,4位をアセトニド保護したジアルドース**1b**では、NHC**2b**を用いたところ、逆のジアステレオマーに相当する**3b**が単一の異性体として55%収率で得られた。またL-イジトールより誘導したジアルドース**1c**からは、*ent*-**2a**を用いたところヒドロキシケトン**3c**が単一の異性体として得られた。これらのヒドロキシケトンでは立体選択的還元や還元的アミノ化などの官能基変換によって、様々なシクリトール類へと変換可能であった。



第2章 非対称ジアルドースの位置選択的ベンゾイン型環化反応とその応用

次に非対称ジアルドースからシクリトールを選択的に合成する検討を行った。この場合、NHCが活性化するアルデヒドの位置選択性の制御も必要となる。D-ソルビトールより誘導したジアルドース**1d**を基質として、NHC **2b**を用いて反応したとこ

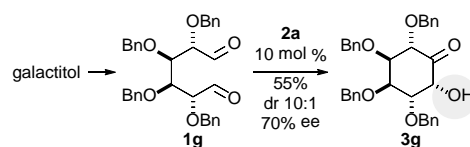
ろ、ヒドロキシケトンは得られるものの、27:14:18:41の比で4種のジアステレオマーが生じた。そこでジアルドースの保護基およびNHCの検討を行った。その結果、2,5位および3,4位のヒドロキシ基がそれぞれTBDPS、アセトニドで保護された**1e**に対して**2c**を触媒として用いたところ、選択性が向上し6位のアルデヒドが極性転換されて環化した**3e**が優先的に得られた (**3e:4e**=84:16)。興味深いことに、3,4位のヒドロキシ基をカーボネートで保護した**1f**に対して*ent*-**2c**を触媒として用いたところ、選択性が逆転し**4f**が優先的に得られた (*epi*-**3f:4f**=23:77)。



第3章 メソ型ジアルドースのエナンチオ選択的ベンゾイン型環化反応とその応用

次に、アキラルあるいはメソ型のジアルドースのエナンチオ選択的環化反応を検討した。検討の結果、中程度から高いエナンチオ選択性で光学活性なヒドロキシケトンを得ることに成功した。例

えば、ガラクトチール由来のメソ型ジアルドース**1g**に**2a**を作用させると、良好な選択性でヒドロキシケトン**3g**が得られた (dr 10:1, 70% ee)。



【結論】ジアルドースのベンゾイン型環化反応によるシクリトール類の合成法を確立した。 C_2 対称基質の反応では高いジアステレオ選択性で進行し、保護基の違いによって選択性を完全に逆転させることに成功した。非対称ジアルドースの反応において、保護基の種類によっては選択性は低調に留まるものの、保護基および用いるNHCを検討した結果、選択性が向上するだけでなく主生成物を逆転させることに成功した。メソ型の基質をキラルなNHCを用いることで環化させることにより、良好な不斉収率で非対称化させることに成功した。これらの得られる生成物から、様々な光学活性シクリトール類へと変換が可能なことを示した。

(論文審査の結果の要旨)

本学位論文は、入手容易な鎖状六炭糖（マンニトール、ソルビトールなど）から誘導したジアルデヒドの選択的ベンゾイン型縮合およびそれに続く立体選択的還元を利用したイノシトール類およびその誘導体の合成研究についてまとめている。ベンゾイン型縮合には一貫して含窒素複素環カルベンを触媒として利用し、立体選択的反応に新たな知見を導いている。第一章では、C 2 対称ジアルデヒドのジアステレオ選択的反応を行い、天然から入手の困難な稀少糖の合成に成功している。ここでは触媒と基質の適合性について詳しく明らかにしている。第二章では非対称ジアルデヒド（ソルビトール由来）の位置選択的かつ立体選択的ベンゾイン型反応に成功している。特に基質の保護基の選択で新たな知見を得ている。第3章では、 σ 対称ジアルデヒドのエナントオ選択的反応についての知見を整理している。本研究は、すでに知られているタイプの反応が基礎になっているが、触媒や基質の設計法を明確にしておき、有機合成的に価値のある成果だと評価される。

論文は申請者が実施した実験結果をもとにまとめてあり、博士論文として十分に認められる形として出来上がっている。よって、本論文は博士（薬科学）の学位論文として価値あるものと認める。また、平成28年8月26日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。

なお、本論文は、京都大学学位規程第14条第2項に該当するものと判断し、公表に際しては、当分の間、当該論文の全文に代えてその内容を要約したものとすることを認める。

要旨公表可能日： 28年 12月 23日以降